

**(12) DEMANDE INTERNATIONALE PUBLIÉE EN VERTU DU TRAITÉ DE COOPÉRATION
EN MATIÈRE DE BREVETS (PCT)**

**(19) Organisation Mondiale de la Propriété
Intellectuelle**
Bureau international



(43) Date de la publication internationale
12 juin 2003 (12.06.2003)

PCT

(10) Numéro de publication internationale
WO 03/047548 A1

(51) Classification internationale des brevets⁷ : A61K 9/00,
31/568, 47/14, 47/10, A61P 5/24

(81) États désignés (national) : AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NO, NZ, OM, PH, PL, PT, RO, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, YU, ZA, ZM, ZW.

(21) Numéro de la demande internationale :
PCT/FR02/04176

(22) Date de dépôt international :
4 décembre 2002 (04.12.2002)

(25) Langue de dépôt : français

(26) Langue de publication : français

(30) Données relatives à la priorité :
01403166.0 7 décembre 2001 (07.12.2001) EP

(84) États désignés (régional) : brevet ARIPO (GH, GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), brevet eurasien (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), brevet européen (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE, SI, SK, TR), brevet OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

**(71) Déposant (pour tous les États désignés sauf US) : BESINS
INTERNATIONAL BELGIQUE [BE/BE]; Groot Bijgaardenstraat 128, B-1620 DROGENBOS (BE).**

Déclaration en vertu de la règle 4.17 :

— relative à la qualité d'inventeur (règle 4.17.iv)) pour US seulement

(72) Inventeurs; et
(75) Inventeurs/Déposants (pour US seulement) :
MASINI-ETEVE, Valérie [FR/FR]; 18, rue des Grands Chênes, F-91370 Verrieres le Buisson (FR). TARAVELLA, Brigitte [FR/FR]; 11, avenue Georges Lafenestre, Escalier 13, F-75014 Paris (FR).

Publiée :

— avec rapport de recherche internationale
— avant l'expiration du délai prévu pour la modification des revendications, sera republiée si des modifications sont reçues

En ce qui concerne les codes à deux lettres et autres abréviations, se référer aux "Notes explicatives relatives aux codes et abréviations" figurant au début de chaque numéro ordinaire de la Gazette du PCT.

(74) Mandataires : NARGOLWALLA, Cyra etc.; Cabinet Plasseraud, 84, rue d'Amsterdam, F-75440 Paris Cedex 9 (FR).

WO 03/047548 A1

(54) Title: PHARMACEUTICAL COMPOSITIONS IN THE FORM OF GEL OR SOLUTION BASED ON DIHYDROTESTOSTERONE, PREPARATION METHOD AND USES THEREOF

(54) Titre : COMPOSITION PHARMACEUTIQUES SOUS FORME DE GEL OU DE SOLUTION A BASE DE DIHYDROTESTOSTERONE, SON PROCEDE DE PREPARATION ET SES UTILISATIONS

(57) Abstract: The invention concerns a pharmaceutical composition in the form of a gel or a solution, characterized in that it contains dihydrotestosterone and at least a permeation enhancer, methods for preparing it and its uses.

(57) Abrégé : ABREGE DESCRIPTIF La présente invention concerne une composition pharmaceutique se présentant sous la forme d'un gel ou d'une solution et caractérisée en ce qu'elle contient de la dihydrotestostérone ainsi qu'au moins un promoteur de pénétration, ses procédés de préparations et ses utilisations.

COMPOSITION PHARMACEUTIQUE SOUS FORME DE GEL OU DE
SOLUTION A BASE DE DIHYDROTESTOSTERONE, SON PROCEDE DE
PREPARATION ET SES UTILISATIONS

La présente invention concerne une composition pharmaceutique se présentant sous la forme d'un gel ou d'une solution à base de dihydrotestostérone (DHT). L'invention concerne également les procédés de préparation de ces formulations, ainsi que leurs utilisations.

La DHT est un métabolite de la testostérone. Dans les organes sexuels tels que la prostate et les vésicules séminales, la testostérone est réduite en DHT par une enzyme, la 5-alpha réductase.

Au cours de l'andropause (ou « male menopause » ou « partial deficiency of aging male »), la sécrétion des androgènes diminue, et dans certains cas, ceci peut entraîner des troubles pathogènes. En particulier, on observe une modification de la synthèse protéique et des activités enzymatiques des tissus-cibles. Aux anomalies de production puis de transport de la testostérone, s'ajoutent des anomalies de métabolisme par les tissus-cibles, anomalies qui échappent en majeure partie aux dosages plasmatiques habituellement pratiqués et qui font la spécificité de l'hypogonadisme de l'homme âgé.

Ainsi, chez l'homme âgé andropausé, la testostérone est sécrétée en quantité moindre et surtout son métabolisme en DHT s'effectue de manière insuffisante par les tissus-cibles, suite à un déficit en 5-alpha-réductase, ce qui se traduit par une diminution de l'activité androgénique. Par contre, l'activité aromatasique augmente régulièrement avec l'âge chez la majorité des hommes, ce qui tend à maintenir

l'estradiolémie malgré la chute de la testostéronémie. L'importance de ces changements d'activité intratissulaire est mise en évidence par une élévation du taux de la SHBG (Serum Hormone Binding Globuline).

5 La DHT figure parmi les hormones nécessaires au développement des organes génitaux masculins (verge, scrotum, prostate, vésicules séminales). Elle joue également un rôle dans le développement des caractères sexuels secondaires masculins, à savoir la pilosité, le
10 développement de la musculature, la mue de la voix, l'apparition de la libido. Elle a également une action anabolisante sur le squelette et une action stimulante sur la moelle hématopoïétique à forte dose.

La DHT est prescrite chez l'homme en traitement systémique des déficits androgéniques généraux survenant en raison d'un hypogonadisme permanent d'origine testiculaire ou hypophysaire, ou d'un hypogonadisme fonctionnel, le plus souvent dû à des interventions chirurgicales, des polytraumatismes, des brûlures, ou des
20 contraintes physiques ou psychiques intenses et prolongées.

La DHT est également utilisée en traitement local chez l'homme en cas de gynécomastie et de lichen scléro-atrophique balano-préputial. Elle peut aussi être prescrite chez la femme en cas de lichen scléro-atrophique vulvaire.

La Société Demanderesse a déjà développé et commercialisé un gel à base de DHT. Cette formulation a fait l'objet d'un brevet FR 2 519 252. La concentration en DHT dans cette formulation est de 2,5%.

La Société Demanderesse est également titulaire d'un brevet EP 0 700 293 concernant l'utilisation de la DHT en

androgénothérapie, et revendiquant plus particulièrement les effets favorables de la DHT sur l'hyperplasie de la prostate. Dans ce brevet, il est simplement indiqué qu'un gel hydroalcoolique ayant une teneur en DHT de 0,5 à 3,5% peut être utilisé. Ceci étant, ce brevet ne donne aucune information sur les constituants d'un tel gel, ni sur une quelconque méthode de fabrication, ni sur son efficacité, en particulier dans le cas d'une teneur très inférieure à celle habituellement utilisée de 2,5%. Il 10 n'existe donc pas, à la connaissance de la Société Demanderesse, de gels à base de DHT ayant une teneur en DHT inférieure à 2,5%.

Les applications de gel se font en général une fois par jour, indifféremment le matin ou le soir, en étalant 15 largement le gel sur une grande surface de la peau : bras, épaule, thorax, abdomen ou cuisses, puis en laissant sécher environ cinq minutes avant de remettre un vêtement sur la zone d'application.

En ce qui concerne la formulation sous forme de 20 solution, elle peut être conditionnée sous forme de spray qui se vaporiserait facilement sur une grande surface de peau.

Il s'agit d'une quantité relativement importante de 25 gel ou de solution, à savoir 5 à 10 g par jour, selon l'indication thérapeutique. Le réglage posologique individuel doit également tenir compte de l'intensité du déficit androgénique à compenser ainsi que de la tolérance.

Il serait donc intéressant de pouvoir diminuer la 30 quantité de gel ou de solution à appliquer et de réduire alors la surface d'application. Ceci peut également conduire à une amélioration de l'observance du traitement

par le patient et à une diminution du risque de contamination croisée entre deux individus.

En effet, les effets secondaires de la DHT sont loin d'être bénins : irritabilité, excitation psychomotrice, 5 augmentation de poids, séborrhée, acné, chez l'homme; il y a aussi le problème de la virilisation chez la femme.

En outre, comme pour toute hormone, il est dans l'intérêt des patients de pouvoir réduire la posologie au minimum efficace, afin de réduire les effets non désirés.

10 La Société Demanderesse a également constaté que la formulation de gel selon le brevet FR 2 519 252 contenant de la DHT à raison de 2,5 g par 100 g de gel souffrait d'autres inconvénients tels qu'une relative instabilité physico-chimique pouvant se traduire par l'apparition de 15 cristaux dans le gel lors de la conservation à température ambiante.

La Société Demanderesse a donc cherché à mettre au point une nouvelle formulation à base de DHT permettant de réduire la concentration en DHT à appliquer sur la 20 peau de manière significative, tout en conservant un taux d'absorption cutanée et une efficacité du produit identiques.

Ceci apporte un avantage économique, du fait de la réduction de la concentration en DHT utilisée dans les 25 formulations, en plus des avantages susmentionnés sur le plan thérapeutique et la stabilité physico-chimique de la formulation.

Il est du mérite de la Société Demanderesse d'avoir développé une galénique pour application transdermique à 30 base de DHT pour le traitement de l'homme âgé. En effet, l'utilisation de la DHT dans le traitement de l'hypogonadisme chez l'homme âgé présentant un taux de

SHBG anormalement élevé (signe d'un dysfonctionnement intra-tissulaire) est préconisée.

Chez ces hommes, l'activité de l'enzyme 5 α réductase est diminuée. De ce fait, la testostérone est 5 faiblement réduite en DHT, le métabolite actif. Il est donc plus intéressant de traiter les hommes âgés en utilisant directement l'androgène naturellement actif : la DHT.

Il est important de remarquer que les effets 10 estrogéniques de la testostérone ne se manifestent pas sur l'os et pour la plupart des autres cibles. De plus, la testostérone est potentiellement néfaste pour la prostate puisque l'élévation de la testostéronémie est soupçonnée d'élever le risque de cancer chez l'homme âgé 15 (Ly L.P et col., J. Clin. Endocrinol Metab., 2001 ; 86 : 4078-4088 ; Wang C. et col., J. Clin. Endocrinol Metab., 1998 ; 83 : 2749-2757 ; Shaneyfelt T. et col., J. Clin. Oncol. 2000 ; 18 : 847-853).

Ainsi, l'invention concerne une composition 20 pharmaceutique se présentant sous la forme d'un gel ou d'une solution et caractérisée en ce qu'elle contient de la dihydrotestostérone ainsi qu'au moins un promoteur d'absorption percutanée.

On entend par « promoteur d'absorption percutanée », 25 toute molécule favorisant la diffusion d'un principe actif à travers la peau de façon réversible, et tout solubilisant favorisant le partage du principe actif depuis le véhicule vers la couche cornée de l'épiderme.

Selon un mode avantageux de réalisation de la 30 composition pharmaceutique selon l'invention, la teneur en DHT est inférieure à 2,5%, de préférence inférieure à 1,5% et plus préférentiellement encore est de 0,7%, ce

pourcentage étant exprimé en poids pour 100g de formulation.

La composition pharmaceutique selon l'invention contient également un solvant tel que l'éthanol à 95%, à 5 une teneur entre 30 et 85 %, de préférence entre 40 et 75 %, et plus préférentiellement encore de 71 %, ces pourcentages étant exprimés en poids par rapport à 100g de formulation.

Le solvant mis en œuvre est un solvant non aqueux, 10 capable de dissoudre la DHT et le promoteur d'absorption. On le choisira parmi des composés de faible point d'ébullition, à savoir inférieur à 100°C à pression atmosphérique, de façon qu'il puisse rapidement 15 s'évaporer au contact de la peau. De tels solvants peuvent être sélectionnés seul ou en association parmi des composés volatils tels que l'éthanol, l'isopropanol ou l'acétate d'éthyle ; de préférence l'éthanol et/ou l'isopropanol. Toutefois, l'éthanol représente un solvant 20 préféré selon l'invention puisqu'il contribue avec efficacité au passage transcutané du principe actif en s'évaporant rapidement au contact avec la peau.

De manière à atteindre une concentration efficace en principe actif sans pour autant recouvrir une surface de peau trop importante, on associe au principe actif, un 25 promoteur d'absorption percutanée. Ce dernier entre dans la composition de l'invention à raison de 0,1 à 10 %, de préférence entre 0,3 et 5 %, et plus préférentiellement encore de 0,7%, ces pourcentages étant exprimés en poids pour 100g de formulation.

30 Ce promoteur d'absorption est choisi de façon à améliorer le passage systémique de la DHT et d'obtenir ainsi les effets désirés moyennant un recouvrement cutané

acceptable, c'est à dire inférieur à 15 µg de DHT par cm², de préférence 10 µg de DHT par cm² et plus préférentiellement encore 7 µg de DHT par cm².

Ce promoteur d'absorption cutanée sera sélectionné 5 parmi des substances compatibles avec le solvant non aqueux choisi. Préférentiellement, on le choisira parmi les composés cités ci-dessous qui présentent un degré de solubilité nécessaire dans le solvant en question, non irritant, non allergénique, et non toxique. Le promoteur 10 choisi devra également être compatible avec l'ensemble des composants de la formulation retenue et doit être chimiquement et physiquement stable.

A titre d'exemples de promoteurs susceptibles d'être utilisés seul ou en association dans la composition 15 pharmaceutique selon l'invention et ayant montré de bonnes propriétés pour promouvoir l'absorption cutanée de substances actives on peut citer : les esters d'acide gras aliphatiques comme le myristate d'isopropyle; les acides gras comme l'acide oléique ; les alcools ou 20 polyols tels que l'éthanol, le propylèneglycol et les polyéthylèneglycols ; les composants des huiles essentielles et dérivés terpéniques (comme l'eugenol, le géraniol, le nérol, l'eucalyptol, le menthol) ; les tensioactifs; les hydratants comme la glycérine, l'urée ; 25 des kératolytiques comme les alphahydroxyacides.

Le myristate d'isopropyle représente le promoteur d'absorption préféré pour la composition pharmaceutique selon l'invention.

Dans le cas où la formulation est sous forme de gel, 30 la composition pharmaceutique selon l'invention contient également un agent gélifiant. La composition pharmaceutique sous forme de gel selon l'invention

présente alors une teneur entre 0,05 et 3,0 % d'un agent gélifiant, de préférence entre 0,2 et 2 % et plus préférentiellement encore de 0,5%, ces pourcentages étant exprimés en poids pour 100g de gel. Les carbomères, les 5 dérivés cellulosaïques, les poloxamères, les poloxamines ou d'autres agents gélifiants seul ou en association peuvent être utilisés dans la formulation sous la forme d'un gel selon l'invention.

Les carbomères sont des polymères acryliques. Ils 10 peuvent être utilisés en tant qu'agents de suspension ou pour augmenter la viscosité des formulations gel.

Un carbomère particulièrement préféré dans le cadre de la présente invention est le Carbopol® 980.

Selon un autre mode avantageux de réalisation de la 15 composition pharmaceutique selon l'invention lorsqu'elle est sous forme d'un gel et en présence de certains types de gélifiant et préférentiellement ceux contenant des fonctions carboxyliques (-COOH) tels que les carbomères, elle peut contenir un agent neutralisant. Le rapport 20 neutralisant/gélifiant est compris entre 10/1 et 0.1/1, préférentiellement entre 7/1 et 0.5/1, et plus préférentiellement est de 1/1. Cet agent neutralisant est choisi de telle manière qu'il forme en présence du polymère des sels qui soient solubles dans le solvant. 25 L'agent neutralisant est également choisi de façon à permettre d'atteindre un gonflement optimal des chaînes de polymère lors de la neutralisation des charges et de la formation de sels de polymères. Selon l'invention, la triéthanolamine est utilisée de préférence comme agent 30 neutralisant en présence de Carbopol® 980. Elle permet également d'atteindre une viscosité optimale dans la composition pharmaceutique selon l'invention. D'autres

agents neutralisants comme l'hydroxyde de sodium, l'hydroxyde d'ammonium, l'hydroxyde de potassium, l'arginine, l'aminométhyle de propanol, la trométhamine peuvent être utilisés seul ou en association dans la 5 préparation. L'agent neutralisant est choisi en fonction du type de gélifiant utilisé, d'une manière connue par l'homme du métier.

En androgénothérapie générale, la dose quotidienne habituelle de la composition pharmaceutique 10 sous la forme d'un gel ou d'une solution selon l'invention est comprise entre 2,5 et 5 g de la formulation par jour.

L'invention concerne également un procédé de préparation de la composition pharmaceutique sous la 15 forme d'un gel ou d'une solution selon l'invention.

Ce procédé comporte les étapes successives suivantes :

- On réalise, sous agitation, une dissolution de la DHT dans un mélange de solvant et de promoteur 20 d'absorption ;
- On ajoute, sous agitation, de l'eau au mélange obtenu ;
Lorsqu'il s'agit d'un gel, on ajoute les étapes suivantes :
 - On incorpore ensuite au mélange et sous agitation un agent gélifiant, tel que le carbopol ;
 - Eventuellement, on ajoute au mélange, sous agitation, un agent neutralisant tel que la triéthanolamine.

30 L'invention concerne également l'utilisation du gel ou de la solution selon l'invention pour la préparation d'un médicament pour application par voie transdermique

pour le traitement d'une condition physiologique liée à un déficit androgénique.

On peut citer comme exemples de telles conditions physiologiques :

- 5 ■ Chez l'adulte : l'hypogonadisme permanent ou fonctionnel avec ou sans dysfonctionnement sexuel et/ou avec dépression chez l'homme, l'hyperplasie de la prostate, la gynécomastie, le lichen scléro-atrophique
10 balano-préputial chez l'homme et le lichen scléro-atrophique vulvaire et périanal chez la femme.
- En pédiatrie : le micropénis.

La composition pharmaceutique selon l'invention peut 15 également comprendre un œstrogène, de préférence sélectionné dans le groupe constitué par le 17 β -estradiol, l'estrone, le 17 α -éthinyloestradiol et le valérianate d'estradiol, et plus préférentiellement encore le 17 β -estradiol à une dose bioéquivalente à 0,5 20 mg de 17 β -estradiol administré par voie orale.

La DHT possède un effet antigonadotrope et donc anti-œstrogène. Bien qu'il ne soit pas prouvé que les œstrogènes jouent un rôle positif sur l'os, il pourra être préconisé, à titre préventif, d'associer 25 l'administration d'œstrogène à celle de la DHT chez les hommes présentant une estradiolémie insuffisante afin de compenser cette perte et de leur permettre de retrouver un taux physiologique acceptable.

30 L'invention sera mieux comprise à l'aide des exemples non-limitatifs décrits ci-dessous.

EXEMPLE I : COMPOSITION PHARMACEUTIQUE SOUS LA FORME D'UN
GEL SELON L'INVENTION

Un gel selon l'invention ayant la formulation suivante a été préparé par la Société Demanderesse. Les quantités sont données pour 100 g de gel :

Dihydrotestostérone	0,7g
Ethanol à 95%	71,0g
Carbopol 980	0,5g
10 Myristate d'Isopropyle	0,7g
Triéthanolamine	0,5g
Eau purifiée qsp	100,0g

EXEMPLE II : COMPOSITION PHARMACEUTIQUE SOUS LA FORME
D'UNE SOLUTION SELON L'INVENTION

Une solution selon l'invention ayant la formulation suivante a été préparé par la Société Demanderesse. Les quantités sont données pour 100 g de solution :

Dihydrotestostérone	0,7g
20 Ethanol à 95%	71,0g
Myristate d'Isopropyle	0,7g
Eau purifiée qsp	100,0g

EXEMPLE III : PROCEDE DE PREPARATION D'UN GEL SELON
L'INVENTION

La fabrication d'un gel à base de DHT selon l'invention se fait comme suit : Pour un lot de 70 Kg à 0,7% de DHT, on procède de la manière suivante :

Dans la cuve d'un mélangeur de type Koruma™, on ajoute sous vide de 800 mbars sans agiter 49700 g d'éthanol à 95%. Puis, par le dessus de la cuve, on

ajoute 490 g de myristate d'isopropyle. Enfin, on ajoute, par le dessus de la cuve 490 g de DHT.

On mélange pendant 10 minutes, turbine à 2000 t/min, racleur à 40t/min, jusqu'à dissolution complète de la
5 DHT.

On ajoute 18620 g d'eau purifiée sous vide de 800 mbars et on mélange avec un racleur à 40 t/min.

On ajoute 350 g de carbopol®980 sous vide à 800 mbars. On mélange à 2000 t/min. On arrête le vide. On
10 mélange pendant 10 minutes, turbine à 2000 t/min, racleur à 40 t/min.

On ajoute la triéthanolamine par le dessus de la cuve. On mélange pendant 3 min, turbine à 2000 t/min, racleur à 40 t/min.

15 On met le mélangeur sous vide à 120 mbars pendant 2 à 3 minutes. Ensuite, on arrête le vide puis on agite pendant 20 minutes avec le racleur à 40 t/min.

EXEMPLE IV : PROCEDE DE PREPARATION D'UNE SOLUTION SELON

20 **L'INVENTION**

La fabrication d'une solution à base de DHT selon l'invention se fait comme suit :

Pour un lot de 70 Kg à 0,7% de DHT, on procède de la manière suivante :

25 Dans la cuve d'un mélangeur de type Koruma™, on ajoute sous vide de 800 mbars sans agiter, 49700 g d'éthanol à 95%. Puis, par le dessus de la cuve, on ajoute 490 g de myristate d'isopropyle. Enfin, on ajoute, par le dessus de la cuve 490 g de DHT.

30 On mélange pendant 10 minutes, turbine à 2000 t/min, racleur à 40t/min, jusqu'à dissolution complète de la DHT.

On ajoute 19320 g d'eau purifiée sous vide de 800 mbars, racleur à 40 t/min.

On met le mélangeur sous vide à 120 mbars pendant 2 à 3 minutes. Ensuite, on arrête le vide puis on agite 5 pendant 20 minutes avec le racleur à 40 t/min.

EXEMPLE V : ETUDES PHARMACOCINETIQUES IN VITRO ET IN VIVO

Etudes in vitro :

10 Des études d'absorption percutanée comparatives sur peau abdominale humaine entre la formulation ANDRACTIM® à 2,5% de DHT et la formulation de gel à 0,7% décrite selon l'invention ont été réalisées sur cellules de Franz.

15 Les formulations ont été appliquées à une dose d'environ 13 µg de DHT par cm² sur une surface cutanée de 1,77 cm².

Les résultats montrent que les taux de DHT absorbée sont comparables entre les deux formulations : 0,47 µg et 20 0,32 µg de DHT absorbée, respectivement pour le gel à 0,7% et le gel à 2,5%.

Etude in vivo :

Une étude pharmacocinétique de phase I a été 25 réalisée afin de comparer les paramètres pharmacocinétiques de la formulation ANDRACTIM® à 2,5% de DHT et la formulation selon l'invention à 0,7% de DHT après administration percutanée répétée. Cette étude était une étude ouverte sur 18 patients sans placebo et 30 réalisée en cross-over. 5 g de gel ANDRACTIM® à 2,5% (soit 125 mg de DHT) ou 5 g de gel selon l'invention à

0,7% (soit 35 mg de DHT) ont été administrés une fois par jour pendant 7 jours.

Les paramètres pharmacocinétiques de chacune des formulations administrées ont été évalués et sont les 5 suivants.

10

- Les concentrations plasmatiques moyennes en DHT observées en fonction de la formulation mise en œuvre sont résumées dans le tableau ci-dessous aux jours 1, 5 et 8 suivant le début de l'étude (jour 0)..

TABLEAU I

	<u>Moyenne ± écart type (ng/mL)</u>		
	<u>Jour 1</u>	<u>Jour 5</u>	<u>Jour 8</u>
ANDRACTIM 2,5%	0.597±0.165	4.31±2.06	3.62±1.83
DHT gel 0,7%	0.621±0.217	3.83±2.02	3.38±1.30

15

20

25

- Les AUC (Area Under Curve) calculées entre 0 et 24 heures au jour 7 sont égales à 85,4 ng.h/mL (CV de 35%) après traitement avec ANDRACTIM® 2,5% et de 102 ng.h/mL (CV de 33%) après traitement avec la formulation de gel DHT selon l'invention à 0,7%.
- Les concentrations plasmatiques moyennes de DHT au jour 7 (de 0 à 24 heures) sont égales à 3,98 ± 1,32 ng/mL après traitement avec ANDRACTIM® 2,5% et à 4,60 ± 1,51 ng/mL après traitement avec la formulation de gel DHT selon l'invention à 0,7%.

L'ensemble des résultats obtenus *in vivo* montre que les deux traitements (ANDRACTIM® 2,5% et la formulation

de gel DHT selon l'invention à 0,7%) présentent des pharmaco-cinétiques relativement similaires.

Les tests statistiques réalisés en accord avec la réglementation internationale en vigueur sur les 5 médicaments destinés à être administrés chez l'homme démontrent que la bioéquivalence n'est pas significative entre les deux traitements et que la formulation DHT 0.7% selon l'invention est suprabiodisponible par rapport à ANDRACTIM® 2,5%.

REVENDICATIONS

1. Composition pharmaceutique se présentant sous la forme d'un gel ou d'une solution, présentant une teneur en dihydrotestostérone inférieure à 2,5%, de 5 préférence inférieure à 1,5%, et plus préférentiellement encore de 0,7%, et présentant également une teneur entre 0,1 et 10 %, de préférence entre 0,3 et 5 %, et plus préférentiellement encore de 0,7% d'un promoteur 10 d'absorption percutanée, ces pourcentages étant exprimés en poids par rapport à 100g de formulation.

2. Composition pharmaceutique selon la revendication 1, présentant une teneur en solvant comprise entre 30 et 85 %, de préférence entre 40 et 15 75 %, et plus préférentiellement encore de 71 %, ces pourcentages étant exprimés en poids par rapport à 100g de formulation.

3. Composition pharmaceutique selon la revendication 2, dans laquelle le solvant est sélectionné dans le groupe constitué par l'éthanol, l'isopropanol et 20 l'acétate d'éthyle, ainsi que leurs mélanges, de préférence étant l'éthanol et/ou l'isopropanol.

4. Composition pharmaceutique selon l'une quelconque des revendications 1 à 3, dans laquelle le promoteur d'absorption percutanée est sélectionné dans le 25 groupe constitué par les esters d'acide gras aliphatiques comme le myristate d'isopropyle; les acides gras comme l'acide oléique ; les alcools ou polyols tels que l'éthanol, le propylèneglycol et les polyéthylèneglycols ; les composants des huiles 30 essentielles et dérivés terpéniques (comme l'eugenol, le géraniol, le nérol, l'eucalyptol, le menthol) ; les tensiocatifs; les hydratants comme la glycérine, l'urée ;

des kératolytiques comme les alphahydroxyacides, ainsi que leurs mélanges, et de préférence est le myristate d'isopropyle.

5. Composition pharmaceutique selon l'une quelconque des revendications 1 à 4, présentant une teneur entre 0,05 et 3 % d'un agent gélifiant, de préférence entre 0,2 et 2 % et plus préférentiellement encore de 0,5%, ces pourcentages étant exprimés en poids par rapport à 100g de formulation.

10. 6. Composition pharmaceutique selon la revendication 5, dans laquelle l'agent gélifiant est sélectionné dans le groupe constitué par les carbomères, les dérivés cellulosiques, les poloxamères, les poloxamines, ainsi que leurs mélanges, de préférence, les carbomères et plus préférentiellement encore étant le Carbopol® 980.

7. Composition pharmaceutique selon l'une ou l'autre des revendications 5 et 6, comprenant en outre un agent neutralisant.

20. 8. Composition pharmaceutique selon la revendication 7, dans laquelle l'agent neutralisant est sélectionné dans le groupe constitué par la triéthanolamine, l'hydroxyde de sodium, l'hydroxyde d'ammonium, l'hydroxyde de potassium, l'arginine, 25 l'aminométhyle de propanol, la trométhamine, ainsi que leurs mélanges, étant de préférence la triéthanolamine.

9. Composition pharmaceutique selon l'une ou l'autre des revendications 7 et 8, dans laquelle le rapport d'agent neutralisant/agent gélifiant est compris entre 10/1 et 0,1/1, de préférence entre 7/1 et 0,5/1, et plus préférentiellement encore est de 1/1.

10. Procédé de préparation d'une composition pharmaceutique selon l'une quelconque des revendications 1 à 9, caractérisé en ce que :

- on prépare un mélange composé d'un solvant, d'un promoteur de promotion et de la DHT;
- on ajoute éventuellement un agent gélifiant à ce mélange, puis on mélange à nouveau ;
- on ajoute éventuellement un agent neutralisant, puis on mélange à nouveau ;
- 10 - on récupère la composition pharmaceutique contenant de la DHT.

11. Utilisation d'une composition pharmaceutique selon l'une quelconque des revendications 1 à 9, ou préparée selon la revendication 10, pour la préparation d'un médicament pour application par voie transdermique pour le traitement des conditions physiologiques liées à l'insuffisance de la dihydrotestostérone.

12. Utilisation selon la revendication 11 dans laquelle les conditions physiologiques sont sélectionnées 20 dans le groupe constitué par l'hypogonadisme permanent, l'hypogonadisme fonctionnel, l'hyperplasie de la prostate, de gynécomastie, de lichen scléro-atrophique balano-préputial chez l'homme et de lichen scléro-atrophique vulvaire chez la femme ou le micropenis chez 25 l'enfant.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No

PCT/FR 02/04176

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

IPC 7 A61K9/00 A61K31/568 A61K47/14 A61K47/10 A61P5/24

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

IPC 7 A61K A61P

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)

INSPEC, MEDLINE, BIOSIS, WPI Data, EPO-Internal, PAJ, EMBASE, SCISEARCH, CHEM ABS Data

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category °	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	WANG C ET AL: "Comparative pharmacokinetics of three doses of percutaneous dihydrotestosterone gel in healthy elderly men--a clinical research center study." JOURNAL OF CLINICAL ENDOCRINOLOGY AND METABOLISM, (1998 AUG) 83 (8) 2749-57., XP002197335 the whole document page 2750, column 2, paragraph 1 abstract ---	1-12
Y	---	1-12 -/-

 Further documents are listed in the continuation of box C. Patent family members are listed in annex.

° Special categories of cited documents :

- "A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
- "E" earlier document but published on or after the international filing date
- "L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
- "O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
- "P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

- "T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
- "X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
- "Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.
- "&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

31 March 2003

Date of mailing of the international search report

04/04/2003

Name and mailing address of the ISA

European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,
Fax: (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Luangkhot, N

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No

PCT/FR 02/04176

C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category °	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	SOLVAY PHARMACEUTICALS: "AndroGel 1%" INTERNET, 'Online! September 2001 (2001-09), pages 1-2, XP002197336 Retrieved from the Internet: <URL:www.androgel.com/pdfs/ANDROGEL.PDF> 'retrieved on 2002-04-24!	1-12
Y	the whole document column 3, paragraph 1 column 6, line 45-61 ----	1-12
X	BIAM: "Andractim 2.5% Gel pour application locale" INTERNET, 'Online! 30 November 2000 (2000-11-30), pages 1-4, XP002197337 Retrieved from the Internet: <URL:http://www.biam2.org/www/Spe1868.html > 'retrieved on 2002-04-24! the whole document page 1 -page 2 ----	1-12
Y	KIM M K ET AL: "Skin permeation of testosterone and its ester derivatives in rats." JOURNAL OF PHARMACY AND PHARMACOLOGY, (2000 APR) 52 (4) 369-75., XP001068685 the whole document abstract ----	2,3
Y	WO 97 41865 A (AZUPHARMA GMBH ;KLIPPEL KARL FRIEDRICH (DE); HILTL DIRK MICHAEL (D) 13 November 1997 (1997-11-13) the whole document page 5, line 13-20; examples 1-9 ----	4-8
Y	SANTUS G C ET AL: "TRANSDERMAL ENHANCER PATENT LITERATURE" JOURNAL OF CONTROLLED RELEASE, ELSEVIER SCIENCE PUBLISHERS B.V. AMSTERDAM, NL, vol. 25, no. 1 / 2, 27 May 1993 (1993-05-27), pages 1-20, XP000361364 ISSN: 0168-3659 the whole document page 12 ----	4
Y	US 2001/036483 A1 (HSU TSUNG-MIN ET AL) 1 November 2001 (2001-11-01) the whole document paragraphs '0006!, '0050!, '0051!, '0064!; claims 1,4,18,20,25-28,64 ----	4,6-8
		-/-

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No
PCT/FR 02/04176

C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category °	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	US 5 152 997 A (HEIBER WERNER ET AL) 6 October 1992 (1992-10-06) the whole document column 1, line 21-37 column 4, line 20-31 column 4, line 65-69 -column 5, line 1-22 claims 1,4-6; examples 1-3 -----	4-8

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No

PCT/FR 02/04176

Patent document cited in search report		Publication date	Patent family member(s)		Publication date
WO 9741865	A	13-11-1997	WO EP	9741865 A1 0952833 A1	13-11-1997 03-11-1999
US 2001036483	A1	01-11-2001	AU EP WO US US US US US US US US US US US US US US US AU EP WO	2279101 A 1239845 A2 0143775 A2 2002192300 A1 2002192301 A1 2002192242 A1 2002192302 A1 2002192243 A1 2002197284 A1 2001031787 A1 2001038861 A1 2001038862 A1 2001033870 A1 2001051166 A1 2002034554 A1 2727801 A 1239846 A2 0143734 A2	25-06-2001 18-09-2002 21-06-2001 19-12-2002 19-12-2002 19-12-2002 19-12-2002 19-12-2002 26-12-2002 18-10-2001 08-11-2001 08-11-2001 25-10-2001 13-12-2001 21-03-2002 25-06-2001 18-09-2002 21-06-2001
US 5152997	A	06-10-1992	US AT AU AU CA DE DE DK EP ES IE JP JP JP JP JP KR PT WO ZA	5164190 A 225166 T 651165 B2 9175791 A 2098195 A1 69133123 D1 69133123 T2 562041 T3 0562041 A1 2179820 T3 914300 A1 3068187 B2 6503252 T 2000153001 A 2002249425 A 200002 B1 99751 A , B 9210231 A1 9109761 A	17-11-1992 15-10-2002 14-07-1994 08-07-1992 11-06-1992 07-11-2002 06-02-2003 28-10-2002 29-09-1993 01-02-2003 17-06-1992 24-07-2000 14-04-1994 06-06-2000 06-09-2002 15-06-1999 31-01-1994 25-06-1992 28-10-1992

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Demande Internationale No

PCT/FR 02/04176

A. CLASSEMENT DE L'OBJET DE LA DEMANDE
 CIB 7 A61K9/00 A61K31/568 A61K47/14 A61K47/10 A61P5/24

Selon la classification internationale des brevets (CIB) ou à la fois selon la classification nationale et la CIB

B. DOMAINES SUR LESQUELS LA RECHERCHE A PORTE

Documentation minimale consultée (système de classification suivi des symboles de classement)

CIB 7 A61K A61P

Documentation consultée autre que la documentation minimale dans la mesure où ces documents relèvent des domaines sur lesquels a porté la recherche

Base de données électronique consultée au cours de la recherche internationale (nom de la base de données, et si réalisable, termes de recherche utilisés)

INSPEC, MEDLINE, BIOSIS, WPI Data, EPO-Internal, PAJ, EMBASE, SCISEARCH, CHEM ABS Data

C. DOCUMENTS CONSIDERES COMME PERTINENTS

Catégorie °	Identification des documents cités, avec, le cas échéant, l'indication des passages pertinents	no. des revendications visées
X	WANG C ET AL: "Comparative pharmacokinetics of three doses of percutaneous dihydrotestosterone gel in healthy elderly men--a clinical research center study." JOURNAL OF CLINICAL ENDOCRINOLOGY AND METABOLISM, (1998 AUG) 83 (8) 2749-57., XP002197335	1-12
Y	le document en entier page 2750, colonne 2, alinéa 1 abrégé ----	1-12 -/-

 Voir la suite du cadre C pour la fin de la liste des documents Les documents de familles de brevets sont indiqués en annexe

° Catégories spéciales de documents cités:

- *A* document définissant l'état général de la technique, non considéré comme particulièrement pertinent
- *E* document antérieur, mais publié à la date de dépôt international ou après cette date
- *L* document pouvant jeter un doute sur une revendication de priorité ou cité pour déterminer la date de publication d'une autre citation ou pour une raison spéciale (telle qu'indiquée)
- *O* document se référant à une divulgation orale, à un usage, à une exposition ou tous autres moyens
- *P* document publié avant la date de dépôt international, mais postérieurement à la date de priorité revendiquée

- *T* document ultérieur publié après la date de dépôt international ou la date de priorité et n'appartenant pas à l'état de la technique pertinent, mais cité pour comprendre le principe ou la théorie constituant la base de l'invention

- *X* document particulièrement pertinent; l'invention revendiquée ne peut être considérée comme nouvelle ou comme impliquant une activité inventive par rapport au document considéré isolément

- *Y* document particulièrement pertinent; l'invention revendiquée ne peut être considérée comme impliquant une activité inventive lorsque le document est associé à un ou plusieurs autres documents de même nature, cette combinaison étant évidente pour une personne du métier

- *&* document qui fait partie de la même famille de brevets

Date à laquelle la recherche internationale a été effectivement achevée

Date d'expédition du présent rapport de recherche internationale

31 mars 2003

04/04/2003

Nom et adresse postale de l'administration chargée de la recherche internationale
 Office Européen des Brevets, P.B. 5818 Patentlaan 2
 NL - 2280 HV Rijswijk
 Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,
 Fax: (+31-70) 340-3016

Fonctionnaire autorisé

Luangkhot, N

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Demande Internationale No
PCT/FR 02/04176

C.(suite) DOCUMENTS CONSIDERES COMME PERTINENTS

Catégorie	Identification des documents cités, avec, le cas échéant, l'indication des passages pertinents	no. des revendications visées
X	SOLVAY PHARMACEUTICALS: "AndroGel 1%" INTERNET, 'en ligne! septembre 2001 (2001-09), pages 1-2, XP002197336 Extrait de l'Internet: <URL:www.androgel.com/pdfs/ANDROGEL.PDF> 'extrait le 2002-04-24! le document en entier colonne 3, alinéa 1 colonne 6, ligne 45-61 ---	1-12
Y	BIAM: "Andractim 2.5% Gel pour application locale" INTERNET, 'en ligne! 30 novembre 2000 (2000-11-30), pages 1-4, XP002197337 Extrait de l'Internet: <URL:http://www.biam2.org/www/Spe1868.html > 'extrait le 2002-04-24! le document en entier page 1 -page 2 ---	1-12
Y	KIM M K ET AL: "Skin permeation of testosterone and its ester derivatives in rats." JOURNAL OF PHARMACY AND PHARMACOLOGY, (2000 APR) 52 (4) 369-75., XP001068685 le document en entier abrégé ---	2,3
Y	WO 97 41865 A (AZUPHARMA GMBH ;KLIPPEL KARL FRIEDRICH (DE); HILTL DIRK MICHAEL (D) 13 novembre 1997 (1997-11-13) le document en entier page 5, ligne 13-20; exemples 1-9 ---	4-8
Y	SANTUS G C ET AL: "TRANSDERMAL ENHANCER PATENT LITERATURE" JOURNAL OF CONTROLLED RELEASE, ELSEVIER SCIENCE PUBLISHERS B.V. AMSTERDAM, NL, vol. 25, no. 1 / 2, 27 mai 1993 (1993-05-27), pages 1-20, XP000361364 ISSN: 0168-3659 le document en entier page 12 ---	4
Y	US 2001/036483 A1 (HSU TSUNG-MIN ET AL) 1 novembre 2001 (2001-11-01) le document en entier alinéas '0006!, '0050!, '0051!, '0064!; revendications 1,4,18,20,25-28,64 ---	4,6-8
		-/-

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Demande internationale No

PCT/FR 02/04176

C.(suite) DOCUMENTS CONSIDERES COMME PERTINENTS

Catégorie	Identification des documents cités, avec, le cas échéant, l'indication des passages pertinents	no. des revendications visées
Y	US 5 152 997 A (HEIBER WERNER ET AL) 6 octobre 1992 (1992-10-06) Le document en entier colonne 1, ligne 21-37 colonne 4, ligne 20-31 colonne 4, ligne 65-69 -colonne 5, ligne 1-22 revendications 1,4-6; exemples 1-3 -----	4-8

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Demande Internationale No

PCT/FR 02/04176

Document brevet cité au rapport de recherche		Date de publication	Membre(s) de la famille de brevet(s)		Date de publication
WO 9741865	A	13-11-1997	WO 9741865 A1 EP 0952833 A1		13-11-1997 03-11-1999
US 2001036483	A1	01-11-2001	AU 2279101 A EP 1239845 A2 WO 0143775 A2 US 2002192300 A1 US 2002192301 A1 US 2002192242 A1 US 2002192302 A1 US 2002192243 A1 US 2002197284 A1 US 2001031787 A1 US 2001038861 A1 US 2001038862 A1 US 2001033870 A1 US 2001051166 A1 US 2002034554 A1 AU 2727801 A EP 1239846 A2 WO 0143734 A2		25-06-2001 18-09-2002 21-06-2001 19-12-2002 19-12-2002 19-12-2002 19-12-2002 19-12-2002 26-12-2002 18-10-2001 08-11-2001 08-11-2001 25-10-2001 13-12-2001 21-03-2002 25-06-2001 18-09-2002 21-06-2001
US 5152997	A	06-10-1992	US 5164190 A AT 225166 T AU 651165 B2 AU 9175791 A CA 2098195 A1 DE 69133123 D1 DE 69133123 T2 DK 562041 T3 EP 0562041 A1 ES 2179820 T3 IE 914300 A1 JP 3068187 B2 JP 6503252 T JP 2000153001 A JP 2002249425 A KR 200002 B1 PT 99751 A ,B WO 9210231 A1 ZA 9109761 A		17-11-1992 15-10-2002 14-07-1994 08-07-1992 11-06-1992 07-11-2002 06-02-2003 28-10-2002 29-09-1993 01-02-2003 17-06-1992 24-07-2000 14-04-1994 06-06-2000 06-09-2002 15-06-1999 31-01-1994 25-06-1992 28-10-1992